FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Année 1919

THÈSE

N° 249

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

E. QUIGNARD
Licencié ès Sciences.

ESSAI CLINIQUE

SUR

L'INTOXICATION

PAR LE

DINITROPHÉNOL 1-2-4

Président : M. GILBERT, *Professeur.*

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
9 ET 10, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

1919

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER — ASSESSEUR M. POUCHET

PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie topographique	N.
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	N.
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Bactériologie	BEZANÇON
Pathologie interne	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	N.
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	N.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	I.
Médecine légale	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD, N.
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET, QUENU, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN.
Clinique des maladies infantiles	TEISSIER

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIÈRE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SCHWARTZ (A
BRUMPT	LABBÉ (Henri)	MULON	SICART
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	TANON
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBÉCOURT	TERRIEN
CHAMPY	LÉCÈNE	OKINCZYC	TIFFENEAU
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBRÉDANNE	VILLARET
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	ZIMMERN
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	
GRÉGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

En toute affection.

AVANT-PROPOS

J'ai recueilli pendant mon affectation aux salles militaires de l'hôpital civil de Montereau (Seine-et-Marne), les premiers éléments de cette thèse dont différentes circonstances impérieuses retardèrent la soutenance.

Aide du chirurgien de la Place, j'eus la bonne fortune, au cours de périodes où le service chirurgical était en sommeil, de suppléer ou d'assister le Médecin-major G. Neveux, médecin de la garnison et des usines de produits chimiques de guerre de Montereau. Ces usines préparaient tout spécialement du dinitrophénol 1-2-4. Ce composé provoquait chez certains ouvriers des phénomènes d'intoxication de gravité variable.

Depuis que, dans une usine du territoire, un premier cas avait été signalé (Lyon, Mai 1915), les intoxications par les phénols nitrés étaient l'objet de la préoccupation attentive des services compétents. Ces phénomènes d'intoxication, nouveaux, étaient troublants et intéressants à tous égards. Observateur méthodique, clinicien judicieux, le Médecin-major Neveux se consacra à leur étude, dans son secteur, avec sa haute conscience professionnelle. Je lui dois la précieuse

documentation de mon travail et le bienfait d'une collaboration étroite dont je sais tout le prix. Je tiens à lui renouveler, ici, l'expression de ma vive et affectueuse gratitude.

Je remercie vivement M. le Professeur Gilbert de l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de ma thèse et j'adresse aux Maîtres dont je reçus l'enseignement le témoignage de ma profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

Le dinitrophénol est un produit de substitution qui résulte, dans des conditions déterminées, de la nitration du phénol.

Le dinitrophénol 1-2-4 est l'un des termes d'une même série chimique, la série des phénols dinitrés. Il se distingue de ses isomères par la disposition des groupes NO^2 et par certaines propriétés particulières. L'étude de l'une d'entre elles, la toxicité plus élevée, est le sujet de cet « essai clinique ».

Après avoir très sommairement résumé, pour la mise en relief des modalités de l'intoxication, les phases de la préparation du dinitrophénol 1-2-4 à Montereau, dans l'usine de « l'Air Liquide », usine dite du Pont de Moscou, j'exposerai les phénomènes d'intoxication provoqués par ce composé, dans le milieu même de sa production.

Je ne rapporterai pas les phénomènes particuliers d'intoxication que peuvent déterminer les différents composés chimiques qui prennent naissance au cours de l'ensemble des opérations industrielles.

Je ne rapporterai pas non plus les statistiques des cas d'intoxication par le phénol dinitré observés dans les autres ateliers de préparation (Saint-Fons, Paimbœuf, Vonges, Sorgues, Lyon...), ou provoqués par la manipulation du dinitrophénol 1-2-4 dans certaines circonstances de son utilisation ; je ne puis les publier dans ce travail.

RÉSUMÉ SOMMAIRE DE LA PRÉPARATION DU DINITROPHÉNOL 1-2-4 à MONTEREAU

A Montereau, à l'usine du Pont de Moscou, la préparation du dinitrophénol 1-2-4 par méthode indirecte, comportait différents stades :

a) Formation de chlorobenzène.

On partait de l'hydrure de phényle ou benzène et du chlore ; le benzène chloré obtenu était transformé par l'action catalytique de la limaille de fer en chlorobenzène qui était distillé.

b) Nitration du chlorobenzène.

Le chlorobenzène, en présence d'un mélange de nitrate de soude et d'acide sulfurique, donnait du dinitrochlorobenzène.

c) Saponification du dinotrochlorobenzène.

Après avoir traité le dinitrochlorobenzène par la soude caustique et la vapeur d'eau, on obtenait du dinitrophénate de soude.

d) **Précipitation du dinitrophénol.**

On précipitait le dinitrophénol en faisant agir sur le dinitrophénate de soude une dissolution d'acide chlorhydrique.

e) **Essorage.**

Le dinitrophénol ainsi précipité était lavé, puis partiellement desséché, dans des essoreuses animées d'une vitesse de rotation déterminée.

f) **Conditionnement.**

Retiré des essoreuses, sous forme presque pulvérulente, le dinitrophénol était déposé sur des tables, dans l'atelier du conditionnement où son dessèchement augmentait encore, avant d'être mis en fûts, pesé, pour être expédié aux services des poudres.

Ce dinitrophénol était destiné à entrer dans la composition du mélange fondu DD 60/40 employé pour la charge des obus.

APPARITION DES PHÉNOMÈNES D'INTOXICATION

Les phénomènes d'intoxication par le dinitrophénol 1-2-4 se produisaient presque exclusivement dans les ateliers de l'essorage et du conditionnement et pendant la période estivale.

SYMPTOMATOLOGIE

Les accidents toxiques se manifestaient sous trois formes :

Forme légère ou petite intoxication,

Forme moyenne ou moyenne intoxication,

Forme grave ou intoxication suraiguë.

1. — Forme légère ou petite intoxication.

Dans la petite intoxication, les troubles gastro-intestinaux paraissent tenir la première place : langue saburrale, inappétence, nausées, vomissements, coliques intestinales, diarrhée. La température atteint à peine 38°; les malades accusent une sensation de lassitude générale, de la céphalée légère, des bourdonnements d'oreilles, des vertiges. Ils se plaignent surtout de sueurs nocturnes, de transpiration et de fatigue au moindre effort. Pouls régulier à 75 ou 80; rien à l'auscultation; réflexe patellaire normal. Les urines contiennent toujours une quantité plus ou moins faible d'aminonitrophénol, produit de réduction du dinitrophénol.

Les « petits signes de la petite intoxication » : sueurs nocturnes, transpiration et fatigue au moindre effort,

température peu élevée, lassitude, céphalée sont parfois très estompés; la présence de l'aminonitrophénol dans les urines provoque ou confirme le diagnostic.

Observations 1, 2, 3, 4.

2. — **Forme moyenne ou moyenne intoxication.**

Le début de l'intoxication moyenne est marqué par une sensation pénible d'oppression, de malaise général; par des éblouissements, du vertige. La face est un peu congestionnée, la dyspnée s'installe, légère, mais tenace. Le pouls bat aux environs de 100, mais demeure régulier et bien frappé. La température atteint et peut même dépasser 39°. A la percussion, submatité légère aux bases; à l'auscultation, quelques râles fins de congestion localisés aux bases ou parfois disséminés. L'anorexie est absolue, la soif vive, l'agitation constante, la transpiration copieuse. Les urines sont abondantes, de la couleur du thé concentré; elles prennent parfois rapidement une teinte noirâtre avec reflet verdâtre. La réaction de Gmelin est négative. Ni sucre, ni albumine; aminonitrophénol en proportion assez marquée. Les muqueuses ne sont pas colorées. Réflexes normaux.

Observations 5, 6, 7, 8, 9.

3. — **Forme grave ou intoxication suraiguë.**

Au cours de son travail, l'ouvrier est pris subitement d'un malaise général très accusé qu'augmentent encore des vertiges, des éblouissements, une sensation de

constriction du thorax (que les uns comparent à une barre qui leur coupe la respiration, les autres à un étau qui leur comprime la poitrine) et de faiblesse extrême. A la gêne respiratoire du début fait rapidement place une dyspnée intense qui peut aller jusqu'à empêcher le malade de parler. La face est vultueuse, les lèvres sont cyanosées, les pupilles dilatées, le pouls à 120-130, très fortement frappé, bondissant. A l'auscultation, nombreux râles fins de congestion. Les urines — quand on en recueille — sont tantôt acajou clair, tantôt jaune orangé foncé et contiennent une proportion notable d'amino-nitrophénol. La soif est intense; la sueur ruisselle — le malade est dans un véritable bain de sueur. — La température atteint rapidement et dépasse 40°. Les réflexes sont normaux. Le malade est dans un état d'anxiété et d'agitation extrêmes : il s'assoit, se lève, agite tête, bras et jambes, se tourne, se retourne, attire, repousse ses couvertures; tout cela dans un ensemble de mouvements successifs ininterrompus qui ne lui laissent aucun instant de repos. Cette agitation est typique. Assez brusquement, au bout de 2 ou 3 heures, le malade tombe dans le coma agonique avec ou sans contractures. Parfois, les symptômes paraissent présenter une rémission passagère : le malade est dans un état d'euphorie trompeur qui précède la syncope terminale.

Aminonitrophénol à part, les symptômes généraux de la grande intoxication par le phénol dinitré 1-2-4 : température élevée, dyspnée intense, sueurs profuses, agitation extrême, forment un tableau clinique impres-

sionnant absolument caractéristique qui impose le diagnostic. On assiste à la marche rapide d'une véritable crise suraiguë d'intoxication dont l'évolution aboutit en quelques heures à la mort.

Observations 10, 11.

Remarque. — Les ouvriers, malades ou consultants, se plaignant d'avoir maigri, plus ou moins, depuis leur entrée à l'usine rapportaient trop volontiers au dinitro l'amaigrissement qu'ils signalaient. En effet, la pratique de la pesée obligatoire régulière, l'établissement de diagrammes de poids ne justifient pas ces dires. Bien mieux, les diagrammes établis pour un détachement de travailleurs annamites engagés au Pont de Moscou en 1917, montrent que ces ouvriers coloniaux augmentèrent régulièrement de poids jusqu'à un certain maximum, sans que cette augmentation de poids puisse être, à son tour, rationnellement rapportée au dinitrophénol.

L'amaigrissement ne me semble donc pas avoir le caractère précis d'un symptôme d'intoxication.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La congestion et l'œdème des poumons, la congestion de l'encéphale sont constantes. Les poumons sont fortement congestionnés au niveau de leurs bases, l'œdème est surtout manifeste aux sommets. Les lésions ne paraissent pas différer macroscopiquement des lésions classiques d'œdème ou de congestion et sont en accord avec l'observation clinique.

Une technique tout à fait au point permettra de déterminer les altérations histologiques spéciales des organes nobles, système nerveux, poumon, rein, foie, touchés par le toxique.

L'expertise chimique décèlera dans les organes et dans les humeurs le dinitrophénol ou les produits de sa réduction (aminonitrophénol, diaminophénol) et donnera de ces complexes une analyse quantitative précise.

Ces recherches sont du domaine particulier de la toxicologie pure ou de la médecine légale.

Remarque. — Je ne relate pas dans ce chapitre, pas plus d'ailleurs que je ne l'ai citée dans le chapitre précé-

dent, la coloration jaune du tégument des parties découvertes.

Cette coloration jaune plus ou moins fortement marquée ne me paraît avoir, en effet, pour les ouvriers du dinitro, dans l'ensemble, que la valeur relative d'un indice signalétique.

PÉNÉTRATION DU DINITROPHÉNOL DANS L'ORGANISME

Le dinitrophénol pénètre dans l'organisme par trois voies :

Par les voies respiratoires : inhalation,

Par les voies digestives : ingestion,

Par la voie cutanée : tégument.

1 — Inhalation.

L'inhalation du toxique se faisait, de façon presque exclusive, dans les ateliers de l'essorage et du conditionnement.

a) **A l'essorage**, le lavage du dinitro, la vitesse de rotation de l'essoreuse (700 tours à la minute), provoquaient une véritable pulvérisation liquide tenant en suspension du dinitrophénol qui pouvait être inhalé en quantité plus ou moins appréciable, d'autant mieux que l'obturation des appareils n'était pas absolument hermétique. De plus, le vidage de l'essoreuse avec un instrument manuel (pelle) augmentait les possibilités de diffusion et d'inspiration de particules toxiques.

b) **Au conditionnement**, les émanations, les particules

toxiques dont était chargée l'atmosphère de l'atelier où se manipulaient des milliers de kilogrammes de dinitro pulvérulent, pouvaient facilement pénétrer dans l'appareil respiratoire à l'occasion de chacun des actes inspiratoires.

2 — Ingestion

La pénétration du dinitrophénol dans les voies digestives se produisait, elle aussi, principalement, dans les ateliers de l'essorage et du conditionnement, où pouvait se produire consécutivement au travail dans ces mêmes ateliers.

En effet, les parcelles solides toxiques qui ont été momentanément arrêtées dans les voies aériennes supérieures, au niveau du pharynx en particulier, peuvent être entraînées par la salive et dégluties avec elle.

Les particules qui se déposent sur les lèvres ou pénètrent directement dans la cavité buccale peuvent aussi être dégluties avec la salive. Les parcelles de toxique qui restent fixées sur l'épiderme des mains, dans les rainures sus et sous-unguéales quand le nettoyage n'en a pas été consciencieusement effectué souillent, à l'occasion des repas, le pain ou d'autres aliments et sont ingérées avec eux. Il peut en être de même pour les particules adhérentes aux vêtements que les ouvriers n'auraient pas quittés après le travail.

3. — Tégument.

Le dinitrophénol peut être absorbé par le tégument. Cette absorption est en rapport, dans une large mesure,

avec des conditions d'hygiène corporelle mal observées ou mal comprises. Ses territoires d'élection sont les parties découvertes : face, cou, mains, avant-bras, pieds; mais particulièrement la paume des mains et la plante des pieds.

Toutefois il y a lieu de remarquer que le nettoyage le plus scrupuleux ne débarrassait jamais complètement de sa teinte jaune, le tégument imprégné de dinitro ; des particules toxiques y demeuraient donc intimement fixées; l'absorption pouvait être lente, mais elle était continue.

a) **Au niveau des mains** : l'absorption pouvait se faire soit à travers un tégument paraissant intact, soit à travers un tégument plus ou moins traumatisé par le travail, soit encore à travers un tégument macéré à la suite du port, au cours des travaux, de gants caoutchoutés (le toxique pénétrant entre la peau et le gant).

b) **Au niveau des pieds** : les pieds deviennent des parties découvertes ou semi-couvertes par suite du port de sabots nécessité par l'humidité permanente des planchers. Cette humidité plus ou moins chargée de dinitro favorisera la pénétration du toxique à travers un tégument en apparence intact, ou ramolli par le milieu ambiant, ou parfois même macéré par hyperhydrose plantaire.

— Je rapporte dans l'Observation 3 un cas curieux d'intoxication par absorption de dinitro au niveau du tégument des pieds et des mains. —

La clinique ne montre pas que la gravité des phénomènes d'intoxication par le phénol dinitré 1-2-4 soit

fonction de la voie de pénétration du toxique, cette pénétration pouvant, en réalité, se faire par les trois voies simultanément.

L'intoxication expérimentale provoquée soit par les voies respiratoires, soit par les voies digestives, soit par la voie cutanée, reproduit dans l'ensemble la symptomatologie spéciale des accidents toxiques observés à l'hôpital et présente des caractères de gravité indépendants du moyen d'introduction du toxique dans l'organisme animal. (**Cf. Expérimentation**).

L'intoxication paraît bien due au dinitrophénol et non aux impuretés qu'il peut contenir : du dinitro chimiquement pur et du dinitro « tout venant » préparé à Montereau ont provoqué, en effet, chez les animaux en expérience des phénomènes d'intoxication sensiblement identiques. (**Cf. Expérimentation**).

ROLE DE LA CHALEUR.

Les accidents d'intoxication se manifestaient de façon presque exclusive pendant la période estivale, au cours de journées très chaudes.

La chaleur apparaît donc comme un facteur occasionnel d'intoxication, dont il est difficile, dans l'état actuel de nos connaissances, de déterminer la modalité d'action :

Sublimation partielle du toxique?

Hypofonctionnement du foie?

Hypofonctionnement des reins?

Réactions chimiques intra-cellulaires?....

On demeure dans le cadre extensible des hypothèses et des interprétations.

Mais l'observation clinique est nettement démonstrative : pendant la saison chaude, les accidents d'intoxication grave étaient relativement beaucoup plus fréquents au conditionnement ; la proportion en diminua notablement avec la suppression du travail de jour.

Chez certains ouvriers prédisposés, en voie ou en imminence d'imprégnation toxique, la chaleur semble bien être un facteur occasionnel d'intoxication déterminant; la modalité de son action, la cause de l'exagération de la toxicité du dinitrophénol pendant l'été sont encore mystérieuses.

ELIMINATION DU DINITROPHÉNOL
MÉTHODES DE DIAGNOSE :
réaction de Meyer (1); réaction de Derrien.

Le dinitrophénol passe dans les excreta.

Je n'exposerai que l'étude clinique de son élimination par les urines. Cette étude démontrera l'intérêt capital et la nécessité de l'examen quotidien systématique des urines.

L'urine des ouvriers du dinitro possède une coloration jaune orangé spéciale; ces ouvriers sont des « pisseurs de dinitro ».

Le dinitrophénol peut exister en nature, seul, ou être accompagné de produits de sa réduction : diaminophénol, aminonitrophénol. On révèle leur présence dans les urines par des réactions de coloration caractéristiques : réaction de Meyer pour le dinitrophénol ou le diaminophénol; réaction de Derrien pour l'aminonitrophénol.

Dinitrophénol : réaction de Meyer.

Le dinitrophénol est réduit en diaminophénol qui donne par oxydation une matière colorante.

(1) Chimiste à « l'Air Liquide ».

a) Défécation de l'urine à l'acétate de plomb neutre (pour éliminer les urochromes).

b) Réduction par le zinc en poudre et l'acide sulfurique dilué. Quand la décoloration est complète, on filtre.

c) Oxydation par le bichromate de potassium en solution très étendue : une ou deux gouttes de bichromate de potassium au millième acidifié avec l'acide sulfurique, ajoutées à quelques centimètres cubes de l'urine filtrée donnent une coloration rose. (Il faut opérer avec le bichromate en solution très diluée, car la coloration disparaît par un excès d'oxydant).

Diaminophénol : réaction de Meyer.

Réaction au bichromate de potassium en milieu acide : coloration rose.

Diaminophénol : procédé de Seyewetz.

Seyewetz (de Lyon) a indiqué un procédé de diagnose basé sur la sensibilité du papier au gélatino-bromure d'argent qui est impressionné en présence du diaminophénol et dont le degré de noircissement permettrait d'apprécier la teneur de l'urine en diamino (25 centimètres cubes d'urine additionnés de 2 centigrammes de bisulfite de soude, papier lavé, puis fixé à l'hyposulfite).

Ce procédé est intéressant. Qualitativement, la méthode est très sensible; mais elle paraît manquer de précision au point de vue quantitatif parce que l'appréciation du degré de noircissement est une question

d'interprétation. De plus, le diaminophénol intervient-il seul dans la réaction réductrice?

Aminonitrophénol : réaction de Derrien (diazotation).

a) **Directement :**

1. — A 10 centimètres cubes d'urine on ajoute 1 centimètre cube d'acide sulfurique à 10 p. 100 et 1 centimètre cube de solution de nitrite de soude à 1/2 p. 100; on agite et on abandonne 5 minutes.

2. — A cette liqueur on ajoute 2 centimètres cubes de solution extemporanée de naphtol β à 1/2 p. 100 dans l'ammoniaque à 22° B; on agite et on abandonne une ou deux minutes.

3. — On ajoute alors 5 à 10 centimètres cubes d'éther ordinaire; on agite et on attend que les liquides se soient séparés.

Si la teinte de l'éther est : **violette, vineuse, rouge orangé** ou **rose orangé**, la réaction est positive.

Si l'éther est : **incolore** ou **jaune orangé**, la réaction est négative.

b) **Par extraction par l'éther** (Guerbet, de Rouen).

A 10 centimètres cubes d'urine, on ajoute 1 centimètre cube d'acide sulfurique à 10 p. 100; on met dans une boule à décantation et on agite longuement avec 25 centimètres cubes d'éther privé de ses peroxydes. On décante l'éther et on recommence 4 fois l'extraction avec une même quantité de dissolvant. Les 100 centimètres cubes de liqueur sont lavés 3 fois avec 10 centimètres cubes d'eau distillée, puis introduits dans un

verre de bohême avec 5 centimètres cubes d'eau distillée. On évapore au bain de sable. Le résidu aqueux est repris par l'eau distillée pour obtenir 10 centimètres cubes de liqueur définitive sur laquelle on fait la réaction de Derrien.

Les recherches basées sur ces réactions de coloration ont montré que le dinitro s'éliminait, en nature, de façon constante, parfois sous forme de diaminophénol et, dans des conditions mal définies encore, sous forme d'aminonitrophénol.

La clinique nous apprend que l'élimination du dinitrophénol en nature ou son élimination sous forme de diamino ne s'accompagnent, toutes proportions gardées, d'aucun symptôme apparent d'intolérance, tandis que, au contraire, la présence dans les urines de l'aminonitro est la signature d'une intoxication, intoxication qui se manifeste toujours par des signes plus ou moins marqués, subordonnés au degré d'imprégnation toxique.

La réaction de Derrien décèle l'aminonitro; l'appréciation de l'intensité relative de la coloration détermine, approximativement, le degré d'intoxication et le pronostic immédiat.

La réaction de Derrien assure par des recherches quotidiennes systématiques, le diagnostic d'une intoxication qu'elle permet le plus souvent de dépister, fournissant ainsi la possibilité de soumettre immédiatement l'ouvrier à une cure de désintoxication, d'arrêter la progression de l'intoxication et d'éviter l'apparition redoutable des accidents suraigus.

La réaction de Derrien fournit de plus, sur la durée de l'élimination de l'aminonitrophénol par les urines, des indications d'une importance pratique et d'une valeur clinique considérables. Meyer, après plusieurs séries d'observations portant sur des groupes d'ouvriers du Pont de Moscou, a fixé à une semaine la durée moyenne de l'élimination totale de l'aminonitrophénol; élimination qui peut varier sous l'influence de divers facteurs : quantité absorbée, hygiène individuelle, tolérance de l'organisme, état fonctionnel du foie et des reins.....

Si donc un ouvrier a été écarté d'un atelier insalubre pour une cure de désintoxication, il ne pourra y reprendre son travail qu'au bout d'une semaine et après le contrôle de Derrien négatifs. Ainsi il ne courra pas le risque de revenir dans un milieu dangereux en état d'intoxication latente et par cela même plus perfide.

L'établissement du travail par équipes alternées de semaine en semaine, permettra aussi de soumettre, par le jeu d'un roulement régulier, le personnel des ateliers malsains à des cures de désintoxication renouvelées et d'éviter, dans la limite des prévisions et des possibilités, l'imprégnation toxique avec toutes ses conséquences.

La réaction de Derrien apporte donc au clinicien le concours le plus précieux; on ne peut actuellement s'affranchir de sa pratique en clinique.

EXPÉRIMENTATION

André Mayer a poursuivi, dans son laboratoire du Collège de France, sur les intoxications par les phénols nitrés, une longue série de recherches expérimentales auxquelles j'emprunterai, en ce qui concerne le dinitrophénol 1-2-4, un nombre limité de faits et de résultats.

L'expérimentation a porté sur le cheval, le chien, le lapin, le cobaye, le pigeon, la grenouille, la tortue.....

Elle a montré que le dinitrophénol 1-2-4 est un corps toxique, qu'il provienne d'un échantillon chimiquement pur ou d'un échantillon industriel ; qu'il soit introduit dans l'organisme par injection (intra-trachéale, intraveineuse, sous-cutanée), par ingestion (sonde), ou par badigeonnages (peau) ; et que, dans l'ensemble, les symptômes observés sont du même ordre général.

Peu soluble dans l'eau, 1 p. 1.000 environ, le dinitrophénol 1-2-4 a été utilisé, pour l'expérimentation, en solution huileuse et sous forme de diphénate sodique.

Symptômes généraux d'intoxication aiguë *mortelle* chez le chien; dose mortelle 0 gr. 05 par kilogramme.

« Le chien vacille sur ses jambes, se couche et quelques minutes après l'injection ou l'ingestion, acccélère sa respiration. Cette polypnée s'exagère.

« L'animal a la gueule ouverte, la langue pendant hors de la bouche. Puis il est pris le plus souvent de vomissements. Ces vomissements se calment et l'animal ne va plus présenter jusqu'au moment de sa mort que la polypnée qui va s'accentuant de plus en plus. Lorsque la dose injectée ne dépasse pas beaucoup la dose mortelle, pendant une heure et plus, la polypnée persiste, de plus en plus rapide, de plus en plus saccadée. Le nombre des respirations peut atteindre 300 par minute. A ce moment, souvent l'animal s'agite, il se traîne sur les dalles froides du laboratoire; si on lui présente de l'eau, il la boit avidement. Puis, très brusquement, on voit la respiration se ralentir, l'animal fait quelques grandes inspirations qui semblent devenir de plus en plus pénibles. La respiration cesse. On observe encore 2 ou 3 inspirations agoniques. Le cœur s'arrête presque aussitôt. L'animal meurt. Immédiatement, il présente une rigidité cadavérique complète ».

Le phénomène caractéristique apparent de l'intoxication est, ici, la polypnée thermique qui témoigne de la suractivité de l'émission calorifique par laquelle l'animal lutte contre l'élévation très rapide et considérable de la température. En une heure, celle-ci passe de 39° à 42°,

43°, 45° (température incompatible d'ailleurs avec les fonctions physiologiques normales).

Symptômes généraux d'intoxication aiguë *non mortelle* chez le cheval.

« A un cheval de 850 kilos on injecte sous la peau un milligramme par kilog de dinitrophénol 1-2-4. Dix minutes après il se produit une vaso-dilatation énorme. Tous les vaisseaux visibles sous la peau sont tendus. En même temps la sueur perle au garrot. Puis l'animal s'agite, frémit, fouaille de la queue, encense. Une heure après la première injection, on en fait une seconde de un demi milligramme par kilog. Cinq minutes après, la vaso-dilatation reparaît et l'animal est pris de sueurs profuses. Le garrot, puis les flancs, les membres sont ruisselants. La sudation persiste pendant plus d'une demi-heure. Une heure après la seconde injection, une troisième de un demi-milligramme par kilog ramène la vaso-dilatation intense et les sueurs profuses. A ce moment, l'animal présente, comme au début de l'expérience, une température de 38°; il fait 45 inspirations par minute et a 90 pulsations. Le cheval a survécu à l'expérience. »

Les phénomènes caractéristiques manifestes de l'intoxication sont, ici, la vaso-dilatation cutanée intense et la sudation profuse. Les facteurs de régulation thermique luttent avec une activité maxima et avec succès.

— Il est extrêmement intéressant pour le clinicien de rapprocher des symptômes observés à l'hôpital, les phénomènes notés dans ces deux expériences. —

Action du dinitrophénol 1-2-4.

I. — Intoxication à dose mortelle.

A. — Les symptômes de l'intoxication traduisent un trouble profond de la calorification : l'exagération des combustions. L'augmentation des oxydations est telle que l'émission calorifique physiologique ne peut la compenser.

1. — L'augmentation de la calorification n'est pas le fait de l'action du toxique sur le système nerveux thermo-régulateur :

a) Le toxique ne provoque pas l'hypofonctionnement du système thermo-régulateur : en maintenant, au moyen d'aspersions froides continues, la température normale d'un chien intoxiqué (l'élévation de l'émission calorifique est considérable), l'exagération des combustions se produit cependant; la quantité d'oxygène consommé est quintuplée et même décuplée.

b) Le toxique ne provoque pas l'hyperfonctionnement du système thermo-régulateur : l'exagération des combustions se produit encore chez le chien profondément anesthésié; elle se produit chez le chien à moelle sectionnée au-dessous du bulbe; elle se produit chez les poïkilothermes.

2. — L'augmentation de la calorification n'est pas due à un accroissement du travail musculaire sous l'action du toxique :

Chez le chien curarisé dont on entretient la ventilation pulmonaire par la respiration artificielle, la tempé-

rature passe graduellement du 39° à 43°4 au moment de la mort.

3. — L'augmentation de la calorification ne dépend pas de l'exagération des combustions dans un organe particulier sous l'influence du toxique :

Les températures du foie, de l'intestin, des muscles de la cuisse et de l'épaule par exemple, s'élèvent progressivement et n'offrent entre elles que de petites dénivellations.

4. — L'augmentation de la calorification résulte de l'action directe du dinitrophénol sur les tissus :

En maintenant en survie, grâce à une circulation artificielle, l'arrière-train d'un chien et en faisant circuler, à une température constante (40°), dans la patte droite un mélange de sang défibriné et de liquide de Locke additionné de 3 grammes de glucose par litre, dans la patte gauche le même mélange additionné de deux centigrammes de dinitrophénol par litre, on constate que la quantité d'oxygène consommé par la patte gauche est plus élevée que la quantité utilisée par la patte droite. Le dosage du glycogène dans les muscles des pattes au moment même où l'expérience cesse montre que les muscles de la patte gauche renferment moins de glycogène que les muscles de la patte droite.

L'augmentation de la calorification est donc provoquée par l'accroissement des oxydations; le dinitrophénol 1-2-4 agit directement sur les combustions cellulaires; c'est un excitant des oxydations générales.

B. — L'accroissement considérable des oxydations déterminé par le dinitrophénol retentit de façon plus ou

moins sensible sur les phénomènes généraux de la nutrition :

a) Le glycogène disparaît très rapidement du foie et des muscles;

b) Il y a hyperglycémie marquée;

— les combustions paraissent donc porter tout d'abord sur le glucose. —

c) Il n'y a pas mobilisation très manifeste des réserves de graisses appelées à pourvoir à l'accroissement des oxydations; toutefois, la proportion d'acides gras dans le foie diminue;

d) Il n'y a pas polyurie; il n'y a pas augmentation immédiate de la désassimilation azotée et de l'élimination des chlorures; seule l'élimination des phosphates s'exagère quelquefois.

C. — L'augmentation de la calorification retentit, particulièrement, sur le foie et sur le rein :

a) Foie.

Le foie présente :

1. — Des troubles fonctionnels apparents :

Trouble de la glycogénèse = disparition du glycogène;

Trouble de la biligénèse = hypersécrétion de la bile;

Sans préjudice des troubles de ses autres fonctions.

2. — Des modifications cytologiques :

Diminution du chondriome ;

Chondriolyse très marquée ;

Apparition d'inclusions nombreuses.

3. — Des modifications dans sa composition chimique :

Diminution des lipoïdes phosphorés.

Diminution des acides gras fixes.

Augmentation de la substance insaponifiable (qui offre les propriétés des inclusions anormales).

b) Rein.

Le rein présente :

1. — Cytologiquement :

Une cytolyse de certains tubes contournés.

2. — Chimiquement :

Une diminution de la teneur en phosphatides du parenchyme.

II. — Intoxication à dose non mortelle.

A. — Petite dose unique (moitié de la dose mortelle).

Les symptômes généraux sont peu marqués ou manquent même complétement : ni polypnée, ni élévation de température, ni retentissement sur la nutrition générale (hyperglycémie à peine sensible).

B. — Petites doses répétées (0 gr. 0050 par kilogr.).

Les symptômes généraux sont peu marqués ou manquent encore complètement, mais l'intoxication retentit sur les phénomènes de la nutrition générale et sur les organes, en particulier sur le rein.

a) Retentissement sur la nutrition générale :

Augmentation légère de l'élimination de l'azote total;

Augmentation notable de l'élimination de l'urée (1/3 en plus);

Augmentation de l'élimination du soufre, surtout sous forme de sulfates et de sulfoconjugués;

L'élimination des chlorures se maintient normale;

L'élimination des phosphates diminue d'abord pour revenir à la normale qu'elle peut dépasser sous l'influence de doses plus fortes (0 gr. 0075 par kilogr.).

b) Retentissement sur le rein :

La concentration maxima de l'urine en urée n'est pas abaissée;

La constante uréo-sécrétoire d'Ambard augmente progressivement;

Donc la valeur fonctionnelle du rein diminue.

L'interprétation des faits expérimentaux précise l'intérêt et la complexité du problème de l'intoxication par le dinitrophénol 1-2-4 et démontre, à la fois, la nécessité du groupement harmonique des investigations du physiologiste, du chimiste, du clinicien, dans la recherche de sa solution.

Mais, sans préjudice d'expérimentations nouvelles ou d'expérimentations de contrôle, les résultats acquis comportent déjà des enseignements précieux.

OBSERVATIONS.

Certaines observations m'ont été communiquées par le Médecin-major Neveux; j'ai recueilli les autres en collaborant avec lui.

Note. — La réaction de Derrien n'est entrée dans la pratique clinique qu'en 1917; elle n'est donc pas mentionnée dans les observations 1, 6, 7, 8, 9, 10.

Observation I.

N...,

Travaille de jour aux essoreuses.

28 Février 1917. — Céphalée, lassitude, pas de vertiges; transpiration la nuit, transpiration dans la journée au moindre effort; pas de vomissements, mais coliques intestinales et diarrhée; langue saburrale. Purgatif. Repos pendant quelques jours.

Observation II.

G...,

Travaille aux essoreuses depuis Octobre 1916.

12 Mai 1917. — Le pharmacien du laboratoire de l'usine ayant trouvé un Derrien léger, l'envoie à la consultation.

Cet ouvrier a été de jour aux essoreuses toute la semaine. Il se plaint d'un peu de lassitude dans les jambes, de

céphalée, mais il a toujours bon appétit. Température 37°,2. Pouls 76.

Élimination immédiate de l'atelier pour 2 jours.

14 Mai. — Entre à l'infirmerie de garnison parce qu'il ne se sent pas encore complètement bien. Aucun symptôme.

15 Mai. — Quitte l'infirmerie.

Observation III.

L...,

10 Mai 1917. — Se présente à l'infirmerie de garnison, à la consultation du matin; il se plaint de lassitude générale, de céphalée; langue légèrement saburrale; pouls 80; température rectale 38°; ni sucre, ni albumine, Derrien léger. Entre à l'infirmerie. Régime lacté absolu.

11 Mai. — Le malade va mieux; la céphalée a beaucoup diminué; plus de Derrien; température 37°,4.

Purgatif. Régime lacté.

12 Mai. — Tous les symptômes ont disparu. Température 37°.

Alimentation.

13 Mai. — Sort de l'infirmerie.

Cet homme, de la garde de l'usine, nettoyait depuis quinze jours des planches de fûts vides, sur les bords de l'Yonne. Il frottait ces planches avec une brosse fixée à l'extrémité d'un long manche; il les maintenait à l'aide de ses pieds munis d'espadrilles; le brossage terminé il rejetait, à la main, les planches sur la rive. Planches, pieds étaient à fleur d'eau ou même dans l'eau. Le tégument plus ou moins ramolli ou macéré des mains et des pieds, en contact discontinu mais fréquemment répété avec l'enduit toxique des planches, était vraisemblablement la voie de pénétration du dini-

trophénol. Cet homme prenait scrupuleusement les précautions qui lui avaient été indiquées ; il n'a pu ingérer — si l'on admet la possibilité de l'ingestion — qu'une dose très minime de toxique et partant sans manisfestation précise sur les phénomènes d'intoxication.

Ce cas peut donc rester un exemple curieux et typique d'absorption de dinitrophénol par le tégument, absorption lente mais continue par imprégnation, avec accidents toxiques légers consécutifs.

Observation IV.

V... de K...,

Travaille aux essoreuses de nuit.

15 Juin 1917. — Présente un Derrien faible : lassitude; transpiration; température 37°,3.

16 Juin. — Plus de signes cliniques.

Observation V.

F...,

41 ans, cultivateur, non éthylique, service auxiliaire pour rhumatisme chronique; 105e Régiment d'Artillerie Lourde.

Travaille au conditionnement.

22 Juin 1916. — Journée très chaude. A 16 heures, étant au travail, se trouve incommodé : éblouissements, vertiges, oppression. Rentre chez lui. Ses camarades le découvrent évanoui dans sa chambre à 19 heures et le transportent à l'infirmerie de garnison.

A son entrée à l'infirmerie : dypsnée très marquée; visage vultueux; pouls fréquent, 112, régulier et bondissant; agitation très vive; sueurs abondantes; température 39°8. Urines acajou. Pas d'albumine. Rien à l'auscultation.

23 Juin. — Mêmes symptômes généraux, mais moins marqués. Température 38°5. Urines acajou, peu abondantes.

24 Juin. — Tous les symptômes ont disparu. Température 37°3. Urines abondantes, de la couleur du café noir avec reflet verdâtre.

25 Juin. — Urines abondantes, noirâtres.

26 Juin. — Convalescence.

Observation VI.

N...,

36 ans, cultivateur, service auxiliaire pour rhumatisme chronique.

Travaille à l'Air Liquide depuis le 1er octobre 1915, d'abord à la nitration pendant plusieurs mois, puis à la cour. Actuellement aux essoreuses depuis 8 jours.

28 Juin 1916. — Journée tiède, mais ouvrier particulièrement sale. Travaillait de nuit. Se sent indisposé en rentrant chez lui, le matin ; déjeune, mais est pris de vomissements quelques instants après. Entre à l'infirmerie de garnison à 11 heures. A son entrée à l'infirmerie : température 38° ; pouls rapide, un peu irrégulier, bien frappé ; visage vultueux, légèrement congestionné. Dyspnée et agitation légères. Urines assez copieuses, acajou ; pas d'albumine. Sueurs abondantes. Rien à l'auscultation.

29 Juin. — Amélioration générale. Pouls encore un peu rapide, mais régulier. Température 37°,5 ; sueurs abondantes. Urines copieuses, noires avec reflet verdâtre.

30 Juin. — Urines légèrement noirâtres avec reflet verdâtre. Les autres symptômes ont disparu.

1er Juillet. — Convalescence.

Observation VII.

P...,

27 ans, journalier cultivateur, service auxiliaire pour la vue.

A travaillé à La Grande Paroisse comme manœuvre

depuis le 12 Février 1916. Travaille au Pont de Moscou depuis le 12 Avril, d'abord dans la cour. Est aux essoreuses depuis 15 jours.

1er Juillet 1916. — Journée chaude. Étant de jour, se trouve indisposé vers 15 heures : malaise général, vertiges, éblouissements, oppression. Entre à l'hôpital civil, salles militaires, à 17 heures ½.

A son entrée à l'hôpital : température 38°8; visage vultueux, congestionné; dyspnée marquée; pouls fréquent, 108, régulier et bien frappé. Râles fins de congestion aux bases Urines assez abondantes, acajou. Agitation. Sueurs.

2 Juillet. — Symptômes généraux en voie d'atténuation. Température 38°,2. Urines acajou, assez copieuses.

3 Juillet. — Amélioration notable de l'état général. La dyspnée et l'agitation ont disparu; pouls normal; température 37°,2. Urines très abondantes, noires avec reflet verdâtre.

4 Juillet. — La décharge urinaire continue; les urines restent noirâtres avec reflet verdâtre.

5 Juillet. — Convalescence. Le malade quitte l'hôpital pour l'infirmerie de garnison où il reste encore 5 jours.

Observation VIII.

D...,

24 ans, garçon de salle; service auxiliaire pour blessure de guerre : plaie pénétrante de poitrine.

Travaille aux essoreuses depuis 6 mois.

31 Juillet 1916. — Journée très chaude. (Était en équipe de nuit depuis une semaine; avait repris de jour le matin.) Se sentait fatigué depuis 2 jours; ce matin, en se rendant au travail éprouvait un malaise général vague : mal de reins, faiblesse dans les jambes. Au cours de la matinée l'état de malaise s'accentue : nausées; étourdissements; tintements d'oreilles; éblouissements; jambes se dérobant

sous lui. Ses camarades le conduisent à l'infirmerie de garnison à 13 heures.

A son entrée à l'infirmerie : pouls fréquent, régulier, bondissant. Dyspnée légère. Pas de congestion de la face, plutôt un peu de pâleur. Pas d'agitation. Urines très copieuses, claires, avec traces d'albumine. Température 39°8.

Après absorption de tilleul très chaud, le malade commence à transpirer abondamment.

1er Août. — Urines abondantes, claires. Pouls calme. Pas de dyspnée. Température 38°5.

Purgatif.

2 Août. — Urines claires. Température 37°4. Nouveau purgatif.

3 Août. — Convalescence.

Observation IX.

Annamite n°...,

2 Août 1917. — Signalé comme ayant un Derrien assez prononcé et une température de 39°1. Envoyé à l'infirmerie de garnison. A son entrée à l'infirmerie : céphalée, vomissements, transpiration; rien à l'auscultation. Pouls 96, bien frappé.

Régime lacté absolu.

3 Août. — Les urines ont toujours un Derrien assez prononcé; plus de signes cliniques autres que la température : matin 37°5; soir 37°8. Purgatif.

4 Août. — Plus de Derrien; température 37°2.

6 Août. — Sort de l'infirmerie.

Observation X.

C...,

43 ans, cultivateur, service armé, 40e Régiment I. T.

Travaille aux essoreuses depuis un an.

12 Août 1916. — Journée très chaude et orageuse. Se sent indisposé vers 16 heures : malaises, étourdissements,

nausées. Quitte l'usine et va s'allonger sur la berge de l'Yonne. Le directeur de l'usine l'y trouve vers 17 heures 3/4 et le fait transporter aux salles militaires de l'hôpital où il entre à 18 heures 1/2. Le médecin-major Neveux, mandé, arrive dix minutes après. A ce moment le malade peut à peine répondre qu'il travaille aux essoreuses ; il est en proie à une dyspnée intense et présente des secousses convulsives des muscles du thorax, des membres supérieurs et de la face qui l'empêchent de boire la tisane qu'on lui offre. Visage légèrement vultueux ; pouls régulier, mais fréquent et bondissant ; sueurs profuses ; agitation vive ; température 40°2. Le malade a uriné abondamment avant son entrée à l'hôpital — (ses urines, d'après le registre des analyses hebdomadaires de l'usine étaient très foncées mais ne contenaient ni albumine, ni pigments biliaires.) — Injection d'huile camphrée, 5 centimètres cubes, avec beaucoup de difficulté car le malade est pris d'une violente attaque convulsive. Les membres supérieurs (le droit surtout) sont animés de mouvements spasmodiques avec contraction des fléchisseurs ; les muscles de la face et de la nuque se contracturent convulsivement. Dès le début de l'attaque, le malade avait perdu connaissance et les pupilles étaient dilatées au maximum. Rapidement le pouls devient irrégulier, filant, les muscles respiratoires se contracturent et le malade meurt à 18 h. 55.

La nécropsie a été faite le 14 Août à 8 heures du matin par le Médecin-major Halbron, médecin-chef de secteur assisté du Médecin-major Neveux.

« Le corps est celui d'un homme vigoureux. Les pieds, les genoux, les mains, les avant-bras sont teintés en jaune. Il n'y a pas d'ictère des téguments et des conjonctives. La peau des parties déclives a une coloration ecchymotique.

L'encéphale ne présente pas de congestion notable à la surface des hémisphères cérébraux; sa partie inférieure est au contraire fortement congestionnée. Il n'y a pas d'épanchement ni d'hémorragie dans les ventricules.

La plèvre droite contient un peu de liquide séro-fibrineux.

Le poumon droit est congestionné; la base est extrêmement dense, de coloration noire, de consistance friable, en véritable état d'infarctus. A la coupe, il s'écoule du sang mêlé de sérosité. Au sommet, on trouve de l'œdème.

Le poumon gauche est également congestionné, mais de façon moins intense, et le parenchyme est infiltré d'œdème.

Le péricarde ne contient pas de liquide.

Le cœur est mou, le myocarde est aminci et de coloration pâle; les bords de la mitrale sont noirs (imbibition sanguine cadavérique?) Il n'y a aucune lésion scléreuse des valvules.

Sur la crosse de l'aorte, très légères lésions d'athérome. A la face externe de la crosse aortique on trouve quelques petites taches ecchymotiques.

Le foie pèse 1.480 grammes. Sa surface est noire, de coloration ardoisée et on trouve la même coloration uniforme dans toute l'épaisseur. Le parenchyme est mou, d'apparence graisseuse, sans cirrhose. La vésicule biliaire est normale.

La rate est d'apparence normale.

Le pancréas est mou et paraît pigmenté.

Le rein droit pèse 150 grammes; son parenchyme

paraît atrophié, il y a une légère congestion avec quelques points décolorés dans la substance corticale.

Le rein gauche pèse 210 grammes ; il est congestionné.

Les capsules surrénales sont normales.

La mort semble attribuable à la congestion et à l'œdème des poumons sans pouvoir préjuger de l'origine de ces lésions ».

— Parties des différents organes ont été prélevées pour l'examen histologique (le résultat n'en a pas été communiqué). —

Observation XI.

F... (Cf. Observation 4),

Travaillait au conditionnement; de nuit depuis deux semaines.

6 Mai 1917. — Les 10, 11, 12 Avril 1917, ses urines avaient présenté des traces d'albumine et donné un Derrien très faible ; le 14 Avril, il n'y avait plus rien. Les 3, 4, 5 Mai 1917, les urines donnaient à nouveau un Derrien très faible. Le peu d'intensité de la réaction n'avait pas incité à éliminer cet ouvrier de l'atelier. Durant cette période du 3 au 6 Mai, F... avait éprouvé les symptômes suivants : sensation de fatigue générale, transpiration au moindre effort, inappétence ; il avait jugé inutile de signaler ces phénomènes légers au médecin parce qu'il les attribuait aux chaleurs excessives du moment. Dans la nuit du 5 au 6 Mai 1917 (fin de semaine de travail) vers minuit, F... est pris brusquement d'oppression pénible et transpire abondamment. A 3 heures 1/2, il se rend de lui-même à pied, à l'hôpital. Immédiatement appelé, le Médecin-major Neveux arrive à 4 heures. Le malade à ce moment présentait les symptômes suivants : dyspnée et agitation peu intenses; visage vultueux et légèrement cyanosé; pouls 98, régulier, bondissant. Sueurs copieuses; tempéra-

ture 38°6. Réflexe patellaire normal. Rien à l'auscultation. Le malade déclarait même qu'il se sentait moins fortement atteint que l'année précédente.

Saignée au pli du coude, 500 grammes. Tisanes très sucrées et très chaudes.

A 5 heures, il y avait une amélioration manifeste de tous les symptômes.

A 8 heures, l'agitation et la dyspnée avaient presque disparu, mais la transpiration était profuse. Le malade déclarait à ce moment qu'il se sentait mieux et qu'il avait besoin de dormir. A 8 heures 1/2, il mourait subitement par syncope.

La température qui avait été reprise à 7 heures 1/2 s'élevait à 39°5. Les urines recueillies à l'hôpital, 200 grammes environ, donnèrent un Derrien plus prononcé.

La nécropsie a été faite le 8 Mai à 8 heures du matin par le Médecin-major Halbron, médecin-chef de secteur assisté du Médecin-major Neveux.

« Le cadavre n'est pas émacié ; il n'y a pas de coloration ictérique des téguments, mais les mains et les pieds sont colorés en jaune vif.

Le cerveau est mou avec de la congestion généralisée sans hémorragie ni lésions de ramollissement appréciables.

Pas de lésions apparentes du bulbe et du cervelet.

A la surface du péricarde, surcharge graisseuse.

Pas d'épanchement pleural ni péricardique.

Le cœur pèse 320 grammes ; il est flasque, en diastole. Surcharge graisseuse assez marquée à la surface des oreillettes et des ventricules. Le ventricule droit

n'est pas dilaté. Il n'y a pas de coagulation intracardiaque. On ne trouve pas de lésions valvulaires. Les parois des ventricules, en particulier du ventricule droit, sont extrêmement minces. Le myocarde est mou et fortement décoloré.

A l'origine de l'aorte, on trouve quelques plaques d'athérome.

A l'origine de l'artère coronaire antérieure existe une plaque d'athérome qui en rétrécit le calibre.

Poumons : à gauche, congestion légère avec œdème au sommet ; à droite, congestion plus marquée ; emphysème à sa partie antérieure ; œdème au sommet. Pas de lésions tuberculeuses.

Rate : 330 grammes, ferme et semblant scléreuse. Les corpuscules de Malpighi paraissent augmentés.

Capsules surrénales : apparence normale sauf un peu d'atrophie corticale.

Reins : pèsent chacun 180 grammes ; se décortiquent facilement ; ils ont un aspect normal.

Pancréas : paraît normal.

Foie : 1.720 grammes, d'aspect pâle et graisseux.

En résumé, la lésion dominante est l'atrophie du myocarde avec athérome à l'origine de l'artère coronaire antérieure. »

— Parties des différents organes ont été prélevées et placées dans l'alcool absolu pour examens histologiques et recherches chimiques; aucun résultat n'a été communiqué. —

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Les ouvriers du dinitrophénol, placés cependant dans des conditions de travail sensiblement identiques, n'étaient pas, en apparence, tous frappés.

Les uns offraient une véritable prédisposition, les autres paraissaient doués d'une faculté de tolérance plus ou moins marquée; certains semblaient posséder une réelle immunité.

Quelles sont les causes qui prédisposent à l'intoxication par le ditrinophénol 1-2-4? Des lésions organiques? Les troubles fonctionnels immédiats des appareils de défense ou d'élimination provoqués par le toxique dans un organisme favorable, par essence, à son activité? Mais quel est l'état déterminé par une première atteinte qui confère, le plus souvent, une prédisposition apparente à l'intoxication? Et dans quelles conditions le toxique peut-il exercer son action spécifique?

La tolérance est-elle acquise? Est-elle relative? N'est-elle qu'une intoxication chronique lente, sans réactions manifestes pour de petites doses toxiques?

Y a-t-il un mithridatisme vrai?

L'immunité est-elle absolue? N'est-elle qu'une forme extrêmement lente d'intoxication chronique latente

jusqu'à la dose maxima qui déclanchera brusquement les accidents toxiques? Que peut-on, alors, augurer de l'avenir? Et quelle résistance à l'action de toxiques d'une autre nature possèdera l'organisme ?

Quel facteur déterminera le degré de gravité des phénomènes d'intoxication ?

L'analyse chimique décèle, en particulier dans l'urine des intoxiqués, de l'aminonitrophénol. L'aminonitrophénol est un produit de réduction du dinitrophénol, réduction à un stade moins avancé que le diaminophénol également décelable dans les urines. La clinique montre qu'aucun phénomène d'intoxication apparente n'est contemporain du diamnophénol, alors que la présence de l'aminonitrophénol indique toujours une imprégnation toxique plus ou moins manifeste.

Il y a donc, à certaines périodes, dans certaines conditions, réduction dans l'organisme, du dinitrophénol en aminonitrophénol.

Cette réduction est-elle provoquée par les variations du chimisme humoral ou par les modifications du chimisme général consécutives à l'action spécifique du toxique? Cette réduction est-elle déterminée par la diminution de la valeur défensive, corrélative de l'hypofonctionnement organique, du foie et des reins plus particulièrement? Procède-t-elle de lésions toxiques altératives? Est-elle consécutive à la diminution de la capacité d'élimination dérivant des mêmes causes? Y a-t-il un rapport entre l'absorption et l'élimination du dinitrophénol? Le changement de valeur de ce rapport détermine-t-il la réduction ou en résulte-t-il ?

Comment, au milieu de tous ces phénomènes dont on cherche la connaissance, différencier la cause de l'effet?

Quel lien unit tous ces phénomènes à l'action générale du toxique?

Et quel est, en définitive, le toxique même?

L'aminonitrophénol?

Ou l'aminonitrophénol n'est-il que l'un des produits de l'intoxication?

On parcourt le terrain mouvant des hypothèses.....

Si, dans l'état actuel des choses, la nature de la cause même de l'intoxication par le dinitrophénol 1-2-4 ne nous est pas connue; si nous ne pouvons nous prémunir contre elle avec certitude; de l'ensemble de nos connaissances générales ne découlent pas moins, des indications particulières de prophylaxie et de traitement.

PROPHYLAXIE

Les méthodes d'action prophylactique qui tiennent dans l'application rigoureuse des règles de l'hygiène des ateliers et de l'hygiène individuelle, ressortissent tout spécialement à l'hygiène générale du travail dans les établissements insalubres.

Dans le cas particulier, sans préjudice des perfectionnements industriels et de la mise en œuvre de tous les moyens propres à diminuer la production et la dissémination des particules ou des émanations toxiques et à assurer leur évacuation, l'établissement du travail par roulement, la suppression du travail de jour dans certains ateliers pendant la période des grandes chaleurs, le respect absolu des décisions médicales s'imposent.

Il est indispensable d'y ajouter particulièrement : l'éducation des ouvriers, qui respecteront d'autant mieux les prescriptions prophylactiques que des causeries et des tableaux explicatifs leur en auront bien fait comprendre la nécessité; le nettoyage fréquent des parties découvertes au carbonate de soude; l'interdiction formelle de fumer ou de manger pendant le travail; le port, au cours des manipulations dangereuses,

d'un masque en tissu éponge lavable (Neveux); la distribution, après le travail, de boissons diurétiques et alcalines.

Surveillance clinique.

La surveillance clinique permanente des ouvriers est un moyen de prophylaxie d'une importance primordiale.

Tout d'abord sélection des ouvriers : exclusion sévère des alcooliques — nécessité d'un foie et de reins sains dans un organisme vigoureux; — ni hépatiques, ni rénaux.

Annexion à l'usine d'un laboratoire installé avec tout le confort pratiquement nécessaire aux recherches et à l'expérimentation médico-scientifiques.

Médecin et chimiste spécialisés.

Examen quotidien systématique des urines des ouvriers par la réaction de Derrien.

La réaction de Derrien assure le diagnostic de l'intoxication; elle permet, en général, d'instituer opportunément et de contrôler la cure d'élimination du toxique, d'arrêter le développement des phénomènes de toxication et, dans les cas favorables, d'échapper aux accidents suraigus mortels. Elle justifie l'exclusion définitive des ateliers insalubres des ouvriers manifestement prédisposés, c'est-à-dire des ouvriers qui auront présenté à trois reprises successives des accidents d'intoxication.

La réaction de Derrien est la base de la surveillance clinique.

— Ces mesures de prophylaxie générale et de prophylaxie spéciale furent prises, dans l'ensemble, au Pont de Moscou, pendant la période d'activité de l'usine. —

TRAITEMENT

1. — Petite intoxication.

L'ouvrier sera mis au repos pendant une semaine au moins, pour assurer sa cure de désintoxication dont l'efficacité sera contrôlée par la réaction de Derrien.

Purgatif. Pas de régime spécial, mais lait, boissons alcalines, tisanes diurétiques en abondance.

2. — Moyenne intoxication.

Entrée d'urgence à l'infirmerie ou à l'hôpital.

Repos au lit. Purgatif. Régime lacté. Activer la diurèse et la transpiration en ajoutant au régime lacté du café, des boissons alcalines, des tisanes diurétiques, additionnées de 5 grammes d'azotate de potasse par litre, chaudes et abondantes.

Nouveau purgatif au bout de quelques jours quand les symptômes généraux seront en voie de régression ; reprise de l'alimentation habituelle quand ils auront disparu.

L'ouvrier ne quittera l'infirmerie ou l'hôpital qu'après une réaction de Derrien absolument négative et ne sera versé dans une équipe de travail à l'usine qu'avec l'autorisation du médecin.

3. — Intoxication suraiguë.

« *Primum non nocere* »; ni inhalations, ni injections d'oxygène.

Calmer l'agitation du malade, très pénible pour lui-même et très gênante pour le médecin, par une injection de un centigramme de morphine (chlorhydrate) au minimum.

Pratiquer sans retard, au pli du coude, une saignée copieuse, 500 à 600 grammes, afin de soustraire une proportion notable de toxique, et la faire suivre, immédiatement, d'une injection intraveineuse de un demi à un litre de sérum physiologique pour assurer le lavage du sang.

Activer l'émission calorifique, exciter la diurèse, éviter dans la limite des prévisions la destruction des réserves hydrocarbonées, par des injections sous-cutanées ou intraveineuses de sérum physiologique ou de sérum glucosé, par des boissons très chaudes et très sucrées, aussi abondantes que possible.

PRONOSTIC

Dans la petite intoxication et dans l'intoxication moyenne, lors de la première atteinte, le pronostic est favorable, mais avec toutes réserves pour l'avenir.

Dans l'intoxication suraiguë, le pronostic est fatal.

CONCLUSIONS

1. — Le dinitrophénol 1-2-4 est un composé toxique qui, au cours des opérations de sa préparation industrielle, en particulier, peut pénétrer dans l'organisme par inhalation, par ingestion ou par le tégument et provoquer chez certains ouvriers des phénomènes d'intoxication.

2. — L'intoxication suraiguë est l'accident le plus redoutable ; elle entraîne la mort en quelques heures.

3. — L'urine des intoxiqués renferme toujours de l'aminonitrophénol (produit de réduction du dinitrophénol) en quantité d'autant plus appréciable que le degré d'imprégnation toxique est plus manifeste.

4. — La réaction de Derrien décèle l'aminonitrophénol.

5. — La durée moyenne de l'élimination de l'aminonitrophénol est d'une semaine ; dans les cas d'intoxication légère, l'élimination peut être complète au bout de 24 heures.

6. — L'expérimentation, dont le champ de recherches demeure très étendu, indique que le dinitrophénol 1-2-4 agit comme un excitant des combustions cellulaires générales, mais elle ne nous donne pas la connaissance définitive de la modalité d'action du toxique.

7. — Si les phénomènes d'intoxication autres que les accidents suraigus cèdent, en général, rapidement au repos et au traitement symptomatique, la thérapeutique des accidents graves demeure empirique, car on ne possède pas d'agent médicamenteux capable de défendre l'organisme, ni d'antidote fonctionnel.

8. — Dans les conditions actuelles de fabrication industrielle du dinitrophénol 1-2-4, il faut donc mettre en œuvre, rigoureusement, tous les moyens propres à limiter dans leur nombre et dans leur gravité les phénomènes d'intoxication.

L'application des règles de l'hygiène du travail dans les ateliers insalubres et la surveillance clinique permanente des ouvriers tendent au même but de prophylaxie.

La surveillance clinique comporte tout spécialement la recherche de l'aminonitrophénol dans les urines par la réaction de Derrien.

La réaction de Derrien dénonce l'intoxication dont elle apprécie l'intensité relative et formule le pronostic. Pratiquée systématiquement chaque jour, elle permet de dépister l'intoxication, d'en réaliser opportunément et d'en contrôler la cure ; elle indique le degré de tolérance individuelle. Ainsi peut-elle concourir avec efficacité à

arrêter la marche de l'imprégnation toxique et à éviter l'atteinte des accidents suraigus mortels. Cela témoigne de sa valeur clinique.

Dans l'intoxication par le dinitrophénol 1-2-4, la réaction de Derrien est la pierre de touche du clinicien.

Vu : le Président,
GILBERT

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. POINCARÉ

Coulommiers. — Imp. Dessaint et Cie, 41, rue de Melun.